

Oponentský posudek disertační práce

Souvislost cirkadiánních rytmů a vybraných biopsychosociálních jevů u zdravé a klinické populace

Autor: Ing.Mgr. Eva Fárková

Školitel: PhDr. Jana Kopřivová

Obor: Doktorské studijní programy v biomedicině Univerzita Karlova a Akademie věd ČR

Studijní obor: Neurovědy

Pracoviště: Národní ústav duševního zdraví

Práce se zabývá aktuálním tématem vztahu biologických cirkadiánních rytmů a sociálních rytmů. V poslední době se věnuje větší pozornost účinku již dlouho známých cirkadiánních rytmů, které se uplatňují v biologických rytmech např. načasování spánku a bdění, a s tím související hormonální produkce (typicky např. v produkci steroidů), a jejich vztahu k sociálním rytmům.

Hlavní cíle předložené práce jsou jasně definovány.

Téma práce se jeví vysoce aktuální pro dianostiku poruch cirkadiánního rytmu a jejich léčbu u obezity.

Rozsah práce:

Práce obsahuje celkem 100 stran včetně citací a příloh.

Práce obsahuje abstrakt v češtině a angličtině. Úvodní teoretická část je rozdělena na 4 kapitoly, zabývajícími se cirkadiánními rytmy u člověka, obezitou, cirkadiánními rytmy a metabolickými drahami a metodologií stanovení chronotypu. Definovány jsou cíle.

Výsledková část popisuje 3 studie, které autorka provedla včetně cílů a hypotéz, materiálu a metodiky, výsledků a jejich shrnutí a dílčí diskuse. V další části jsou zhodnoceny cíle práce, její limitace a budoucí potenciál a závěr. Dále je uveden seznam zkratk, přehled použité literatury a seznam tabulek, grafů a obrázků. Seznam literatury má 223 citací.

Je přiložen seznam prací, kde je autorka spoluautorkou, jedná se o celkem o 9 článků. Z toho ve dvou článcích v časopisech s IF je autorka práce první autorkou. Impakt faktor článků je 1,197 a 0,773, dále je první autorkou v 1 článku v českém recenzovaném časopise.

V článcích, kde je autorka spoluautorkou, se jedná v 4 případech o časopisy s IF (2,562, 3,087 a 4,936), z toho je třikrát uvedena na třetím místě.

Úvodní přehled:

Autorka přehledně popisuje úlohu cirkadiánních rytmů ve fyziologii člověka a jejich vztah ke vzniku kardiometabolických onemocnění. Podrobně rozebírá oscilátory uplatňující se v synchronizaci cirkadiánního systému, chronotypy a sociální jet lag. V kapitole o obezitě krátce zmiňuje výskyt, diagnostiku, komplikace a možnosti léčby obezity. Léčbu obezity bych nedělila na konzervativní, farmakologickou a bariatrickou, tzv konzervativní metoda je vždy

součástí i obou dalších metod léčby. V části věnované propojení cirkadiálních rytmů a metabolických drah autorka charakterizuje mechanismy, jimiž jsou oba systémy provázány od celulární úrovně, přes vliv u zvířecích modelů nebo u osob s mutacemi relevantních genů až k charakteristikám spánku. Závěrem je zmíněn syndrom spánkové apnoe jako jeden z relativně častých problémů u obézních, i když pacientům s SAS práce věnována není.

V kapitole o metodologii stanovení chronotypu a stanovení sociálního jet lagu autorka popisuje metody, které lze v diagnostice použít a udává jejich výhody a nevýhody.

Cíle práce jsou jasně definovány:

- 1/ Stanovit chronotyp a míru sociálního jet-lagu u vybraného vzorku české populace a sledovat je v souvislosti s pohlavím, věkem, BMI a dalšími parametry napříč sociodemografickými kategoriemi.
- 2/ Zjistit, zda chronotyp a míra sociálního jet lagu hraje roli v léčbě obezity.
- 3/ Revidovat běžně užívané metody stanovení chronotypu (dotazníky a aktigrafie) pro budoucí užití v českém prostředí.

Ve výsledkové části autorka popisuje 3 provedené studie.

Hlavní výsledky

1. Studie 1

Hlavním cílem bylo zjistit zda se liší chronotyp, BMI a další ukazatele v závislosti na míře sociálního jet lagu. Zařazeno bylo 1680 osob, které odpověděly na internetovou výzvu, vyplnily subjektivní dotazníky chronotypu (dotazník ranních a večerních preferencí, MEQ, a Mnichovský dotazník chronotypu, MCTQ), dále Pittsburgský index kvality spánku (PSQI), stupnici únavy (FSS), svou hmotnost a výšku a odpovídaly věkové kategorii 25-50 let. Byl zjištěn častější výskyt social jet lag (SJJ) u osob s extrémním chronotypem (večerním nebo ranním). Zajímavé jsou mezipohlavní rozdíly: bylo zjištěno vyšší skóre denní únavy u mužů s večerním chronotypem ve srovnání s ranním chronotypem, a vyšší BMI u žen s extrémním večerním chronotypem.

2. Studie 2

Hlavním cílem bylo ozřejmit vztah mezi BMI, efektem redukce hmotnosti a cirkadiálním nastavením u žen. Ve studii byly sledovány ženy s nadváhou/obezitou, před zahájením léčby a po dobu tříměsíční konzervativní léčby obezity. Léčba zahrnovala nízkokalorickou dietu, odpovídající fyzickou aktivitu a kognitivně behaviorální léčbu. Po dobu léčby byly pacientky vybaveny aktigrafem. Zařazeno bylo celkem 75 pacientek s BMI>25 a WHtR>0.5, které byly rozděleny dle cirkadiálního fenotypu na časný, střední a pozdní, do 3 kategorií byla rozdělena stabilita mezi dny (interday stability, IS). Bylo zjištěno, že čím byla naměřena dřívější akrofáze (cirkadiální fenotyp), tím lépe se dařilo pacientkám zhubnout.

3. Studie 3

Hlavním cílem bylo srovnání metod měření chronotypu objektivní metodou (aktigrafie) a subjektivního měření pomocí dotazníků. Zařazeno bylo 129 žen, které nosily aktigraf po dobu až 3 měsíců a vyplnily dotazníky. Popsány jsou průměrné chyby predikce ve srovnání s údaji z jednotlivých dotazníků. Objektivní měření může případně nahradit subjektivní stanovení cirkadiálních ukazatelů.

U každé jednotlivé studie je uvedena diskuse k výsledkům práce včetně srovnání s výsledky dalších publikovaných prací.

Dotazy:

Práce prošly recenzním řízením v oponovaných časopisech, proto mám jen několik obecnějších dotazů:

1. V teoretickém úvodu autorka uvádí inzulin mezi katabolicky působícími hormony, může autorka stručně ozřejmit efekt inzulinu v centrálních a periferních oblastech
2. Jak si autorka vysvětluje výsledek zjištěný ve studii 1, tedy častější social jet lag u obou extrémních chronotypů, u večerního, ale i u ranního chronotypu? V kontextu, zdejších pracovních zvyklostí je obvyklý časnější nástup do práce a tedy i časnější ranní vstávání.
Může se autorka vyjádřit k ovlivnění výsledků studie 1 tím, že hmotnost a výška osob nebyly měřeny ale pouze hlášeny subjektem?
3. V souvislosti s výsledky studie 2, kam autorka řadí stanovení chronotypu ve vztahu k doporučením léčby obezity, ale i v prevenci a léčbě metabolických onemocnění?

Závěr:

Předložená dizertační práce představuje původní přínos k poznání účinku chronotypu a sociálního jet lagu se zaměřením na obezitu a její léčbu a rovněž porovnání metod měření chronotypu..

V první části práce autorka potvrdila souvislost chronotypu a BMI u žen a souvislost chronotypu a skóre denní únavy u mužů.

V druhé části bylo zjištěno, že výsledek konzervativní léčby obezity je ovlivněn cirkadiánním chronotypem a fyzickou aktivitou, která má vztah k míře sociálního jet lagu.

Ve třetí, spíše metodologické části práce autorka na české populaci ženského pohlaví zjistila, že subjektivní metody měření chronotypu odpovídají objektivním výsledkům stanoveným aktigrafii.

Práce splňuje cíle, které si stanovila. Studie byly provedeny moderními metodikami, které odpovídají současné úrovni v dané oblasti výzkumu a byly publikovány v renomovaných časopisech s IF. Po formální stránce je práce pečlivě zpracována. Závěry práce a diskuse získaných výsledků svědčí o tom, že autorka zvládla metody vědecké práce a interpretace experimentálních dat. Předložená práce prokazuje předpoklady Ing.Mgr. Evy Fárkové k samostatné tvořivé vědecké práci.

Práce zcela splňuje požadavky kladené na dizertační práci, a proto doporučuji práci k obhajobě. Po úspěšné obhajobě doporučuji udělení titulu Ph.D. v oboru Neurovědy



Prof. MUDr. Marie Kunešová, Csc.
Centrum pro diagnostiku a léčbu obezity
Endokrinologický ústav v Praze

Praha, 9.4.2018